

Introducció





El complex principal d'histocompatibilitat (MHC) és un conjunt de gens, en humans localitzats al cromosoma 6, que codifiquen les molècules d'MHC encarregades de dur a terme la presentació peptídica a la superfície cel·lular amb la finalitat d'interaccionar amb el receptor de les cèl·lules T (TCR) i donar una resposta immunològica adequada.

Existeixen moltes classes d'MHC, ens centrarem en explicar les molècules d'MHC clàssiques, és a dir, les de classe I i les de classe II. Les dues classes d'MHC són similars, però presenten un seguit de diferències que podem observar en la taula.


Objectius

1. Explicar el funcionament de les vies de processament i presentació antigènica de les dues classes de molècules d'MHC clàssiques, juntament amb les vies que permeten connectar-les (la presentació creuada i l'autofàgia).
2. Explicar el model de l'abacavir per observar les conseqüències que suposa un mal funcionament de les molècules d'MHC d'aquesta manera entendre la importància del bon funcionament de les molècules d'MHC clàssiques.

Vies de processament i presentació antigènica

	MHC classe I	MHC classe II
Tipus cel·lulars	Cèl·lules nucleades (excepció: cèl·lules germinals i sincitroblast)	Cèl·lules professionals presentadores d'antigen (APCs)
Estructura		
Gens	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Solc d'unió peptídica		
Pèptids	8 - 9 aminoàcids	12 - 15 aminoàcids
Resposta immunitària	Activa cèl·lules T CD8+	Activa cèl·lules T CD4+

3



La cèl·lula que presenta el complex MHC-I/pèptid interaccionarà amb el TCR d'una cèl·lula T CD8+.

3



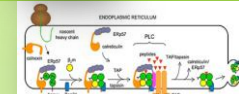
La cèl·lula que presenti el complex MHC-II/pèptid interaccionarà amb el TCR d'una cèl·lula T CD4.

4



Les molècules d'MHC-II, expressades en la superfície cel·lular, són controlades per la proteïna transmembrana E3 ubiquitin-kinasa MARCH-1 responsable d'internalitzar les molècules d'MHC-II, per tal de que siguin degradades.

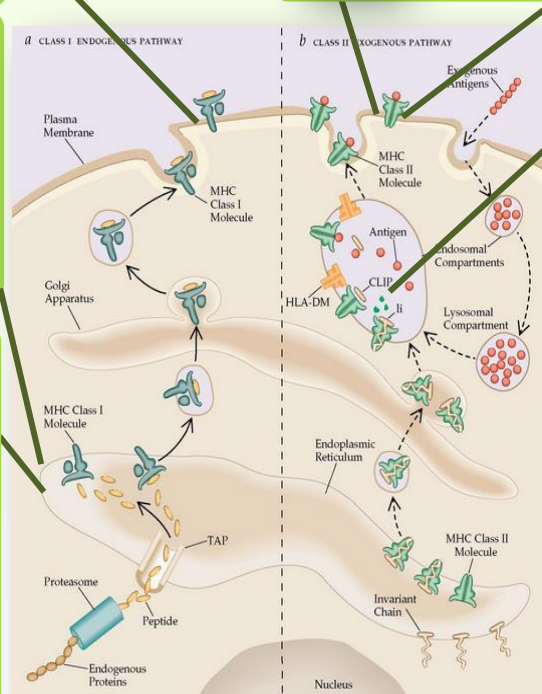
1



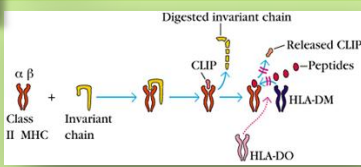
En l'interior del RE succeix tot un conjunt de processos que permeten la correcta formació i càrrega peptídica de la molècula d'MHC-I.

- Cadena α de la molècula d'MHC-I s'uneix a la xaperona calnexina.
- Calnexina serà intercanviada per la β microglobulina.
- Unió de 3 xaperones: calreticulina, Erp57, tapasina.

El conjunt de la molècula d'MHC-I i xaperones s'uniran a TAP formant el complex de càrrega de les molècules de classe I (PLC)



2



Les molècules HLA-DM i HLA-DO seran les encarregades de dur a terme l'intercanvi peptídic entre CLIP i el pèptid.

HLA-DM: catalitzarà l'intercanvi peptídic.

HLA-DO: disminueix l'activitat de HLA-DM.

2

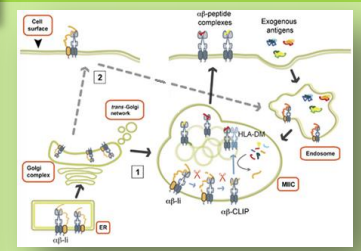


El sistema ERAD (endoplasmic reticulum associated degradation) degrada les molècules d'MHC-I que no adquireixen càrrega peptídica.

La molècula MHC-I se l'hi uneixen un conjunt de xaperones (Cnx, Crt, BiP i Grp94) per dur a terme el reconeixement inicial. Un cop reconeguda, ha de ser retrotranslocada cap al citosol on intervinen les proteïnes EDEM i Os9 i el complex Hrd1-Sel1 format per: Hrd1 que és l'enzim E3, Sel1, Der1-1 o -2 o -3, UBC7 i el complex p97/Ufd1-Npl4 AAA-ATPase amb capacitat translocadora.

Durant el moment de retrotranslocació o seguidament després la proteïna és ubiquitinada per poder anar cap al proteosoma i ser degradada.

1



Conjunt de trímers presenten 2 opcions per arribar a MHC:

1. Utilitzar el sistema trans-Golgi per arribar a MHC.
2. Directament ser transportats a la superfície cel·lular i ha través d'endocitosi arribar a MHC.

Presentació Creuada

La presentació creuada consistirà en presentar pèptids exògens a través de molècules d'MHC-I.

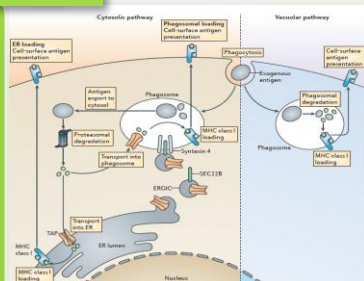
La via intracel·lular de la presentació creuada presenta dues vies principals:

Via citosòlica: l'antigen és processat pel proteosoma.

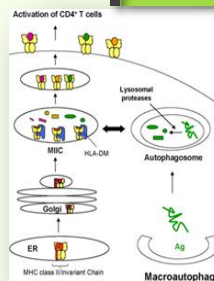
Via vacuolar: el processament i la càrrega peptídica, a la molècula d'MHC-I, succeeix en els compartiments endocítics.

No seran independents entre si, poden actuar conjuntament en una mateixa cèl·lula.

Les DC són el tipus cel·lular majoritari que du a terme la presentació creuada a causa de la baixa capacitat proteolítica que presenten els seus fagolisosomes causada per la mantinguda activitat de NOX2 durant varies hores i els baixos nivells d'activitat que presenta V-ATPase.



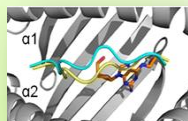
Autofàgia



L'autofàgia és un mecanisme homeostàtic intracel·lular que permet degradar residus citoplasmàtics a través dels autofagosomes que tindran la funció de captar el contingut intracel·lular i degradar-lo formant pèptids.

S'ha observat que un 50% dels autofagosomes es fusionen amb MHCs, fet que permetrà que les molècules d'MHC-II siguin carregades i presentin pèptids citosòlics.

Abacavir



L'abacavir és un nucleòsid que inhibeix la transcriptasa inversa, per aquest motiu s'utilitza, juntament amb altres antiretrovirals, com a tractament contra l'VIH.

El problema principal d'utilitzar l'abacavir és que pot provocar una reacció d'hipersensibilitat (HSR), tot i que s'ha observat que dependrà de l'origen ètnic del pacient.

L'HSR està fortament correlacionat amb marcadors de les molècules d'MHC-I, l'HLA-B*57:01.

El mecanisme d'afectació de l'abacavir es basarà en alterar el repertori peptídic de les molècules d'MHC-I, unint-se específicament i de forma directa amb la molècula HLA-B57:01 localitzada en la caixa F d'aquest al·lel, com podem observar en la figura. Aquest fet provoca un canvi en l'especificitat entre la molècula d'MHC-I i el repertori de pèptids endògens que presenta l'individu, donant lloc a la unió de nous pèptids endògens. Les cèl·lules T CD8+ no detectaran com a pròpia el nou complex MHC/pèptid endogen format i atacaran a la cèl·lula provocant una resposta de les cèl·lules T autoimmunitària.